

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matea Kovačić

**Duboka venska tromboza kod bolesnika s
kroničnom bubrežnom bolesti i direktni oralni
antikoagulantni lijekovi**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu u Kliničkoj bolnici Merkur, u Kliničkoj jedinici za hitnu i internu medicinu pod vodstvom prof.dr.sc. Ingrid Prkačin, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS I OBJAŠNJENJE KORIŠTENIH KRATICA

DOAK	Direktni oralni antikoagulantni lijek
DVT	Duboka venska tromboza
PE	Plućna embolija
VTE	Venska tromboembolija
RR	Relativni rizik
NMH	Niskomolekularni heparin
NFH	Nefrakcionirani heparin
VKA	Antagonist vitamina K
INR	The international normalized ratio
NSAID	Nesteroidni protuupalni lijek
KBB	Kronična bubrežna bolest
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
DM	Diabetes mellitus
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study Equation
ITM	Indeks tjelesne mase
vWF	Von Willebrandov faktor
GP	Glikoprotein
aPTV	Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
PV	Protrombinsko vrijeme
PAP	Plazmin-antiplazmin kompleks
MA	Mikroalbuminurija
CrCl	Klirens kreatinina

Sadržaj

1.	Sažetak	I
2.	Summary	II
3.	Duboka venska tromboza.....	1
3.1.	Definicija i podjela	1
3.2.	Incidencija.....	1
3.3.	Čimbenici rizika.....	2
3.4.	Dijagnostički postupak kod sumnje na DVT donjih udova	4
3.5.	Liječenje	5
3.5.1.	Početno i dugotrajno liječenje	5
3.5.2.	Produljeno liječenje	6
4.	Kronična bubrežna bolest.....	8
4.1.	Definicija i prevalencija	8
4.2.	Stadiji kronične bubrežne bolesti	8
4.3.	Mortalitet i kardiovaskularni rizik pacijenata sa KBB-om.....	9
5.	Povezanost kronične bubrežne bolesti i venske tromboembolije	11
5.1.	Učestalost VTE kod pacijenata sa KBB	11
5.2.	Fiziološki proces hemostaze.....	12
5.3.	Poremećaj hemostaze kod pacijenata sa KBB	13
5.3.1.	Hemoragijska dijateza.....	13
5.3.2.	Povećana sklonost stvaranju tromboze.....	13
6.	Direktni oralni antikoagulantni lijekovi u terapiji VTE	16
6.1.	Što su to DOAK-i?	16
6.2.	Prednosti i nedostaci DOAK-a	16
6.3.	Indikacije za primjenu	17

6.4.	Interakcije s lijekovima.....	17
6.5.	DOAK-i u liječenju venske tromboembolije.....	18
6.5.1.	Dabigatran.....	18
6.5.2.	Rivaroksaban	20
6.5.3.	Apiksaban	20
6.5.4.	Edoksaban	21
6.6.	Primjena kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti.....	21
6.6.1.	Dabigatran.....	23
6.6.2.	Rivaroksaban	23
6.6.3.	Apiksaban	23
6.6.4.	Edoksaban	23
7.	Zahvale	24
8.	Literatura	25
9.	Životopis.....	30

1. Sažetak

Duboka venska tromboza kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću i direktni oralni antikoagulantni lijekovi

Matea Kovačić

Duboka venska tromboza je multifaktorijalna i česta bolest, pogotovo kod starijih ljudi. Prepoznati su brojni čimbenici rizika za njen nastanak. Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolešću predstavljaju specifičnu skupinu. Oni su visokorizična skupina za trombozu, kako u venskoj, tako i u arterijskoj cirkulaciji. Osim toga, zbog poremećaja u građi membrane trombocita imaju povećan rizik od krvarenja. Direktni oralni antikoagulantni lijekovi (DOAK) su odobreni u liječenju više tromboembolijskih stanja i imaju prednosti pred tradicionalnom terapijom. Postali su lijekovi prvog izbora za liječenje venske tromboembolije. Četiri DOAK-a, uključujući tri inhibitora faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) i jedan inhibitor trombina (dabigatran), predstavljaju terapijsku alternativu antagonistima vitamina K. U usporedbi s varfarinom, DOAK-i imaju širi terapijski raspon, ne zahtijevaju rutinsko laboratorijsko praćenje učinka i ne ulaze u interakcije s hranom. Nažalost, postoji vrlo malo podataka o upotrebi DOAK-a kod pacijenata s teško oštećenom bubrežnom funkcijom. Svaki se DOAK dijelom izlučuje bubrežima. Iz tog razloga pacijentima treba periodično procjenjivati bubrežnu funkciju kako bi se utvrdilo je li lijek kontraindiciran i kako bi se, što je rijetko potrebno, prilagodila doza.

Ključne riječi: duboka venska tromboza; kronična bubrežna bolest; direktni oralni antikoagulantni lijek

2. Summary

Deep venous thrombosis in patients with chronic kidney disease and direct oral anticoagulants

Matea Kovačić

Deep venous thrombosis is a multifactorial and common disease, especially in the elderly. A number of risk factors for thrombosis have been identified. Patients with chronic kidney disease represent a special group. They represent a high-risk group for thrombosis both in the cardiovascular territory and also in the venous circulation. On the other hand, abnormalities in the platelet membranes put them at higher risk of bleeding. Direct oral anticoagulants (DOAC) are approved for multiple thromboembolic disorders and provide advantages over existing agents. They have now become the first-line choice for treatment of venous thromboembolism. The four DOACs, including the three factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban and edoxaban) and one direct thrombin inhibitor (dabigatran), provide oral anticoagulation therapy alternatives to vitamin K antagonist therapy. Compared with warfarin, the DOACs have a wider therapeutic index, not requiring routine laboratory monitoring or dietary restrictions. Unfortunately, extremely limited data exist for the use of DOACs in patients with severe renal insufficiency. Each of the DOACs is, at least in part, cleared by the kidneys. For that reason, the patients require periodic assessment of renal function to determine when dose adjustments are necessary or if their use is contraindicated.

Key words: deep venous thrombosis; chronic kidney disease; direct oral anticoagulant

3. Duboka venska tromboza

3.1. Definicija i podjela

Duboka venska tromboza (DVT) je multifaktorska bolest kod koje nastaje ugrušak, odnosno tromb, u dubokim venama udova. Tromb dovodi do lokalnog smanjenja venskog protoka i do povišenja venskog tlaka u zahvaćenom području čime se oštećuje okolno tkivo. Osim lokalnih oštećenja, moguća je i migracija dijela tromba u plućnu arteriju, odnosno nastanak najteže i potencijalno fatalne komplikacije – plućne embolije (PE). DVT i PE se zajedno nazivaju venskom tromboembolijom (VTE) (1). VTE je nakon infarkta miokarda i moždanog udara treća najčešća bolest kardiovaskularnog sustava (2).

Najčešće se tromb stvara u dubokim venama nogu, a prema lokalizaciji se DVT dijeli na proksimalnu koja zahvaća poplitealnu, femoralnu ili vene zdjelice i distalnu kod koje se tromb nalazi u infrapoplitealnim venama. Proksimalna tromboza je znatno opasnija od distalne jer neliječena u čak 50% slučajeva dovodi do razvoja PE.

3.2. Incidencija

Procjene incidencije DVT-a u općoj populaciji u literaturi najčešće variraju između 1 i 2 na 1000 osoba godišnje. Incidencija u značajnoj mjeri raste sa starenjem (3). U velikoj epidemiološkoj prospektivnoj studiji (2) u koju su bili uključeni svi stanovnici jedne norveške pokrajine stariji od 20 godina, incidencija prve epizode VTE bila je 1.43/1000 osoba-godina, od toga je dvije trećine pacijenata imalo samo DVT (incidencija 0.93/1000 osoba-godina), a jedna trećina PE (incidencija 0.5/1000 osoba-godina), dok su kod 6% pacijenata potvrđene obje dijagnoze. Podjednako su zahvaćene žene i muškarci. Tri četvrtine tromboza su bile proksimalne, a jedna četvrtina distalne. Venska tromboza gornjih udova je znatno rjeđa i čini oko 10% svih slučajeva DVT-a uz incidenciju od 3/100 000 godišnje. Incidencija je eksponencijalno rasla s dobi pa je tako kod starijih od 70 godina bila oko tri puta veća nego u dobnoj skupini od 45 do 69 godina.

Neprepoznata i neliječena DVT ima visok mortalitet, prvenstveno zbog razvoja PE, a uz to može dovesti i do invalidnosti zbog razvoja posttrombotskog sindroma

koji se razvija u čak četvrtine do polovine oboljelih. Unutar 30 dana od postavljanja dijagnoze umrlo je 9.7% pacijenata sa PE i 4.6% pacijenata sa DVT-om. Mortalitet je najveći netom nakon postavljanja dijagnoze, a ukoliko se stanje adekvatno liječi, unutar godine dana se izjednačava s onime u općoj populaciji. Bolest je recidivirajućeg karaktera uz stopu recidiva od 10 do 30% u razoblju od 1 do 10 godina nakon inicijalne tromboze. VTE se često javlja tokom hospitalizacije zbog nekog drugog stanja i povećava mortalitet i produljuje vrijeme hospitalizacije u tih pacijenata. Incidencija venske tromboze u pacijenata hospitaliziranih iz bilo kojeg razloga u jednoj sveučilišnoj bolnici bila je 7.6/1000, a tromboza je prosječno otkrivena petog dana hospitalizacije. Oboljeli su imali 4 puta veći mortalitet od kontrola (4).

VTE i u Hrvatskoj predstavlja značajan zdravstveni problem i uzrokuje velik dio preventabilnog mortaliteta. U županijskim bolnicama u 4 hrvatske regije 2011. je godine provedeno opservacijsko istraživanje (5). Rezultati su slični onima iz drugih razvijenih zemalja. Procijenjena incidencija u Hrvatskoj je 1.19/1000 osoba godišnje. Nešto manje od dvije trećine pacijenata sa VTE imalo je DVT, jedna trećina samo PE, a kod nešto više od 5% pacijenata verificirane su obje dijagnoze. Incidencija je nešto viša u žena, vjerojatno zbog većeg udjela žena starije životne dobi u našoj populaciji. Žene su u trenutku postavljanja dijagnoze s medijanom od 74 godine bile starije od muškaraca kod kojih je medijan bio 65 godina.

3.3. Čimbenici rizika

Duboka venska tromboza je multifaktorijalna bolest koja nastaje složenom interakcijom genetskih i stečenih čimbenika. Čimbenici rizika mogu biti prolazni ili stalno prisutni. Prolazni čimbenici koji mogu biti okidač za razvoj DVT-a su primjerice kirurški zahvati, intravenski kateteri, ozljede, trudnoća, primjena hormonalne terapije, imobilizacija i let zrakoplovom u trajanju od 8 ili više sati. Stalno prisutni provokacijski čimbenici su primarna trombofilija i aktivna zloćudna bolest. Razlikujemo idiopatsku ili neprovociranu DVT koja nastaje bez provocirajućeg čimbenika rizika i sekundarnu ili provociranu DVT. Trombofilija je sklonost ili predispozicija za nastanak tromboze. Često se koristi podjela na primarnu (nasljednu) i sekundarnu (stečenu) trombofiliju. Neki stečeni čimbenici

rizika kao što su pušenje, hiperlipidemija, hipertenzija, stres, pretilost i dijabetes ujedno su i rizični čimbenici za druge kardiovaskularne bolesti (6). Rudolph Virchow je sredinom 19. stoljeća postavio temeljni koncept nastanka tromboembolije, danas poznat kao Virchowljev trijas. Trijas uključuje stanja koja olakšavaju nastanak venske tromboze, a to su venska staza ili turbulentan protok krvi, oštećenje endotela i hiperkoagulabilnost krvi. Danas poznati čimbenici rizika dovode do venske staze ili do hiperkoagulabilnosti, a znanje o molekularnim mehanizmima kojima određena stanja potencijalno oštećuju endotel još je nedostatno. DVT se tradicionalno smatralo komplikacijom velikih operacija ili u terminalnog stadija bolesti, no u zadnjih nekoliko desetaka godina brojnim su studijama identificirani mnogi drugi čimbenici rizika. Neki od njih u većoj, a neki u manjoj mjeri povećavaju rizik od nastanka tromboze. Prema relativnom riziku (RR) možemo ih podijeliti na jake ($RR > 10$), umjerene ($RR\ 2-9$) i slabe ($RR < 2$) čimbenike rizika (7). U prvu skupinu spadaju ugradnja endoproteze kuka ili koljena, velika operacija u općoj kirurgiji, onkološke operacije, opsežna trauma i fraktura zdjelice ili dugih kostiju. U drugu skupinu ubrajaju se kemoterapija, kongestivno zatajenje srca ili dišnog sustava, primjena oralnih kontraceptiva, aktivna zloćudna bolest, prethodna epizoda VTE, trudnoća i primarna trombofilija. U treću skupinu ubrajamo imobilizaciju (> 3 dana), let avionom (> 8 sati), stariju životnu dob, pretilost i laparoskopske operacije. Nasljedni čimbenici rizika se također mogu podijeliti u jake, umjereno jake i slabe. U prvu se skupinu ubrajaju manjak antitrombina, proteina C i S, u drugu skupinu mutacija čimbenika V Leiden i protrombina G20210A. U slabe čimbenike rizika ubrajaju se povišene razine fibrinogena, faktora XIII i XI (8). Poznavanje i prepoznavanje čimbenika rizika od presudne je važnosti kod donošenja odluke o potrebi produljenog liječenja ili profilakse recidiva VTE. Važno je imati na umu da nasljedni i stečeni čimbenici rizika djeluju sinergistički. Iako slabi čimbenici rizika sami po sebi često ne opravdavaju uvođenje profilaktičke antikoagulantne terapije, kod pacijenta kod kojega identificiramo nekoliko čimbenika rizika treba procijeniti ukupan rizik od tromboze, kao i rizik od krvarenja te na temelju te procjene odlučiti o uvođenju antikoagulantne terapije (7).

3.4. Dijagnostički postupak kod sumnje na DVT donjih udova

Duboka venska tromboza se može različito prezentirati. Najčešći simptom je bol, a najčešći je znak unilateralno i iznenadno oticanje uda praćeno promjenom boje i/ili topline kože. Klinički se slično mogu prezentirati i neka druga, relativno česta stanja kao što su hematoma nakon rupture mišića, Bakerova cista i celulitis (1). Kod svake kliničke sumnje na duboku vensku trombozu treba procijeniti vjerojatnost postojanja venske tromboze za što se najčešće koristi Wellsova ljestvica (Tablica 1).

Tablica 1. Wellsova ocjenska ljestvica*

Klinički podaci	Broj bodova
Rak (aktivno ili palijativno liječen u posljednjih 6 mjeseci)	+1
Paraliza, pareza ili imobilizacija donjeg uda	+1
Ležanje dulje od 3 dana ili veći kirurški zahvat u posljednja 4 tjedna	+1
Lokalizirana osjetljivost duž duboke vene	+1
Oteklina cijelog donjeg uda	+1
Oticanje potkoljenice i lista za više od 3 cm u usporedbi sa asimptomatskom nogom	+1
Tjestasti edem simptomatske noge	+1
Površinske nevarikozne kolateralne vene	+1
Prethodno dokumentiran DVT	+1
Druga dijagnoza koja je najmanje jednako vjerojatna kao i DVT	-2
Ocjena vjerojatnosti DVT-a	Zbroj bodova
Mala (<5%)	0-1
Velika (>5%)	2 ili više

***Tablica 1 prilagođena prema (9)**

Ova je klinička ocjenska ljestvica jednostavna za korištenje uz visoku osjetljivost, ali relativno nisku specifičnost (9). Prema dijagnostičkom algoritmu, ako je na temelju procjene Wellsovom ljestvicom vjerojatnost postojanja venske tromboze mala, treba odrediti vrijednost D-dimera. Budući da je negativna prediktivna vrijednost D-dimera čak 99%, negativan nalaz isključuje dijagnozu DVT-a. U slučaju pozitivnog nalaza D-dimera, sljedeći je korak ultrazvuk vena nogu kojim će se dijagnoza isključiti ili potvrditi. Ako je procijenjena velika vjerojatnost, odmah se radi ultrazvuk vena nogu. Pozitivan nalaz je dovoljan za postavljanje dijagnoze i započinjanje liječenja DVT-a, a nakon negativnog je nalaza potrebno odrediti razinu D-dimera. Negativan D-dimer isključuje dijagnozu DVT-a, a pozitivan nalaz zahtijeva serijsko ultrazvučno praćenje (10,11).

3.5. Liječenje

Osnovno liječenje bolesnika sa DVT-om je antikoagulantna terapija koja se dijeli na početnu ili inicijalnu (0-7 dana) koja se uvodi odmah nakon postavljanja dijagnoze, dugotrajnu (7 dana do 3 mjeseca) i produljenu (>3 mjeseca) (1,10).

3.5.1. Početno i dugotrajno liječenje

Liječenje je moguće započeti konvencionalnom terapijom, odnosno niskomolekularnim heparinom (NMH) ili rjeđe nefrakcioniranim heparinom (NFH) uz uvođenje antagonista vitamina K (VKA) prvog ili drugog dana liječenja. Heparin je u terapiji minimalno 5 dana paralelno sa varfarinom, odnosno dok se ne postigne terapijski učinak VKA kada je vrijednost INR-a (The international normalized ratio) između 2 i 3. Budući da se NMH dominantno eliminira bubrezima, u stadijima 4 i 5 kronične bubrežne bolesti dolazi do njegovog akumuliranja što povisuje rizik od krvarenja. Doza NMH-a se mora prilagoditi kod klirensa kreatinina ispod 30 ml/min. NFH se rijetko koristi zbog nepredvidive farmakokinetike i farmakodinamike i brojnih nuspojava (heparinom inducirana trombocitopenija, osteopenija, alopecija, nekroza kože, reakcija preosjetljivosti). NFH-u se prednost daje samo kod terminalnog stadija bubrežne bolesti jer se on metabolizira u jetri i njegova koncentracija ne ovisi o bubrežnoj funkciji. U posljednjih su nekoliko godina za ovu indikaciju u Europskoj uniji registrirana još 4

lijeka iz skupine direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAK) (detaljnije opisani u poglavlju 6). U ovu skupinu lijekova spadaju izravni inhibitori čimbenika Xa (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) i izravni inhibitor čimbenika IIa dabigatran. Rivaroksaban i apiksaban se mogu primjenjivati kao oralna monoterapija od samog početka liječenja, dok se dabigatran i edoksaban uvode nakon što je kroz 5 dana primjenjivan (i ukinut) NMH. Prema važećim smjernicama DOAK-ima treba dati prednost pred konvencionalnom terapijom (1,10).

3.5.2. Produljeno liječenje

Odluka o potrebi produljenog liječenja DVT-a (>3 mjeseca) donosi se na temelju procjene rizika od recidiva nakon prestanka antikoagulantne terapije uz procjenu rizika od krvarenja uz antikoagulantnu terapiju. Rizik za recidiv uvelike ovisi o tome je li u pitanju neprovocirana (idiopatska) DVT ili DVT provocirana nekim prolaznim čimbenikom rizika (kirurški zahvat, imobilizacija). Najčešći prolazni čimbenik rizika je kirurški zahvat i u takvim je slučajevima rizik od recidiva svega 3% unutar 5 godina. Kod pacijenata s prvom epizodom proksimalne DVT provocirane kirurškim zahvatom ili traumom najčešće je dovoljno provesti terapiju u trajanju od 3 mjeseca. Neprovocirani (idiopatski) DVT ima rizik od recidiva od čak 30% tijekom 5 godina. Osim provocirajućeg čimbenika, na rizik za recidiv utječe i lokalizacija inicijalne DVT. Izolirani distalni DVT ima upola manji rizik za recidiv od proksimalnog DVT-a ili PE. Rizik za recidiv je znatno veći ako je pacijent već dva puta imao DVT, a 75% je veći i kod muškaraca. Bolesnici sa DVT-om ili PE-om i aktivnom zloćudnom bolešću bi svakako trebali nastaviti uzimati antikoagulantnu terapiju (1,12). Produljeno je liječenje najčešće nužno provesti kod pacijenata s ponovljenom epizodom DVT-a, kod onih koji i dalje imaju prisutan provocirajući čimbenik (onkološki pacijenti) te kod pacijenata s prvom epizodom idiopatskog proksimalnog DVT-a ili PE. Produljeno će liječenje češće biti potrebno kod muškaraca i kod pacijenata kod kojih su vrijednosti D-dimera povišene i 1 mjesec nakon prekida antikoagulantne terapije (8).

Osim rizika od recidiva, potrebno je procijeniti i rizik od krvarenja tokom primjene antikoagulantne terapije. Brojni su čimbenici koji taj rizik povećavaju, a djeluju sinergistički, pa je kod pacijenata koji imaju prisutno nekoliko čimbenika rizika od krvarenja ukupan rizik veći od zbroja doprinosa pojedinih čimbenika.

Čimbenici rizika su primjerice dob iznad 75 godina, prethodna krvarenja, aktivna zloćudna bolest, bubrežna i jetrena insuficijencija, trombocitopenija, anemija, primjena antiagregacijskih lijekova ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). Važeće smjernice DOAK-ima daju prednost pred varfarinom i u produljenom liječenju DVT-a zbog boljeg sigurnosnog profila. Kod trudnica i onkoloških pacijenata ne uvode se oralni antikoagulansi nego se liječenje nastavlja niskomolekularnim heparinom (1,11).

4. Kronična bubrežna bolest

4.1. Definicija i prevalencija

Kronična bubrežna bolest (KBB) definirana je kao oštećenje bubrega ili glomerularna filtracija smanjena ispod $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ u trajanju od minimalno 3 mjeseca. Klasificira se na temelju uzroka, razine glomerularne filtracije (eGFR) i razine albuminurije (13). KBB je poprimila pandemijske razmjere i procjenjuje se da oko pola milijarde ljudi u svijetu ima neki stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Prevalencija ove bolesti nezaustavljivo raste, naročito u razvijenijim zemljama s velikim udjelom starijeg stanovništva i mogućnostima naprednog liječenja, što dovodi do dužeg preživljenja. Procijenjena je prevalencija KBB-a u općoj populaciji u svijetu između 11 i 13%, a najviše ima pacijenata sa stadijem 3 bolesti. Sa starenjem se progresivno smanjuje količina bubrežnog parenhima i uz napredovanje glomerularne skleroze dolazi do smanjenja mase bubrega. Uz to je starija populacija često dodatno opterećena komorbiditetima (dijabetes, hipertenzija), pa ne čudi da je KBB znatno češća u starijoj životnoj dobi. Čak 34.3% starijih od 70 godina ima KBB (14). Diabetes mellitus (DM), još jedna pandemija današnjice, predstavlja značajan faktor rizika za razvoj KBB-a. Čak jedna trećina pacijenata s dijabetesom će u tijeku bolesti razviti dijabetičku nefropatiju koja će dovesti do razvoja KBB-a (15).

4.2. Stadiji kronične bubrežne bolesti

Prema razini glomerularne filtracije, KBB se dijeli u pet stadija. Stadij 1 predstavlja oštećenje bubrega s normalnom ili povišenom eGFR koja je iznad $90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. U stadiju 2 je blago snižena eGFR, između 60 i $89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Stadij 3, odnosno umjereno snižena eGFR, dijeli se na stadij 3a (45 do $59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) i 3b (30 do $44 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Stadij 4 znači da je eGFR značajno snižena i da je između 15 i $29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, a u zadnjem, petom, stadiju eGFR je manja od $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ili se pacijent liječi dijalizom. Za postavljanje dijagnoze KBB-a u stadijima 1 i 2 nije dovoljno izolirano blago sniženje eGFR jer je ta razina glomerularne filtracije granično normalna ili normalna. Osim snižene

eGFR za dijagnozu treba biti ispunjen barem jedan od sljedećih kriterija: prisutna albuminurija, abnormalan sediment urina, elektrolitne abnormalnosti zbog poremećaja tubula, histološke ili strukturalne promjene bubrega ili prethodna transplantacija bubrega (13). U stadijima 1 do 3 pacijenti su najčešće bez simptoma, a prvi se simptomi pojavljuju tek u stadijima 4 i 5. Najčešće korištene formule za procjenu glomerularne filtracije su Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (16), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) i Cockcroft Gault formula (17). One u obzir uzimaju različite parametre, a jedan od njih je serumska vrijednost kreatinina. Iako su ove formule prilično precizne, pokazalo se da serumska razina kreatinina nije dovoljno osjetljiv pokazatelj početnog smanjenja glomerularne filtracije.

Cistatin C je neglikozirani protein koji se stvara stalnom brzinom i eliminira se glomerularnom filtracijom. Njegova koncentracija ne ovisi o dobi, spolu ni mišićnoj masi što ga čini boljim endogenim markerom glomerularne filtracije od serumske razine kreatinina. Razine serumskog cistatina C počinju rasti već kod eGFR od 88 ml/min/1.73 m², dok razina serumskog kreatinina počinje rasti kod eGFR ispod 75 ml/min/1.73 m². Mjerenje razine cistatina C u serumu je posebno korisno u detekciji ranog smanjivanja bubrežne funkcije što može pomoći ranijem uvođenju liječenja (18).

4.3. Mortalitet i kardiovaskularni rizik pacijenata sa KBB-om

Kada se govori o lošim ishodima kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti najčešće se misli na zatajenje bubrega i potrebi za liječenjem dijalizom ili transplantacijom bubrega. Suprotno uvriježenom mišljenju, pacijenti sa KBB-om najčešće umiru zbog kardiovaskularne bolesti. Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti imaju povišen ukupni mortalitet, a posebice mortalitet od kardiovaskularnih incidenata. To je posebno izraženo kod starijih pacijenata, kod pacijenata s težim oštećenjem bubrežne funkcije, zatajenjem bubrega i kod pacijenata na dijalizi (19). Velika je studija (20) pokazala da ukupni mortalitet počinje rasti kod ispitanika sa eGFR ispod 60 ml/min/1.73 m² i da daljnjim padom glomerularne filtracije postupno raste. Ista je studija pokazala i statistički značajan porast incidencije

kardiovaskularnih događaja u pacijenata sa 3., 4. i 5. stadijem KBB-a. Prospektivna studija na kohorti izdvojenoj iz Framinghamske studije (21) pokazala je da blago smanjenje bubrežne funkcije kod žena ne poviše ukupni mortalitet ni incidenciju kardiovaskularnih događaja, dok kod muškaraca poviše ukupni mortalitet. U studiji (22) su stariji ispitanici praćeni kroz prosječno 7 godina. Ispitanici s povišenom serumskom razinom kreatinina imali su veći ukupni mortalitet i mortalitet od kardiovaskularnih događaja. Uz to, češće su razvijali infarkt miokarda, anginu pectoris, moždani udar, kongestivno zatajenje srca i perifernu vaskularnu bolest. Incidencija navedenih kardiovaskularnih događaja je rasla s porastom razine kreatinina.

Ekspertna skupina iz American Heart Association smatra da se pacijente sa KBB-om treba smatrati visokorizičnima za kardiovaskularne događaje. Ističu kako je smanjena glomerularna filtracija nezavisan faktor rizika za kardiovaskularnu bolest koji na još nedovoljno proučen način dovodi do ubrzane aterogeneze i promjena na velikim krvnim žilama (19). Budući da je dio tog kardiovaskularnog mortaliteta u ovih pacijenata preventabilan, preporuča se agresivnija terapija hipertenzije i dislipidemije u pacijenata sa KBB-om (23,24).

5. Povezanost kronične bubrežne bolesti i venske tromboembolije

5.1. Učestalost VTE kod pacijenata sa KBB

Nakon što je kronična bubrežna bolest identificirana kao rizični faktor za kardiovaskularne događaje, istraživači su si postavili pitanje utječe li i u kojoj mjeri KBB na incidenciju DVT-a, odnosno VTE-a. Tako je primjerice dokazano da pacijenti na dijalizi imaju čak 2.34 puta veći rizik za razvoj PE neovisno o tome imaju li ili nemaju komorbiditeta (25). Druga je studija (26) nakon analize ishoda iznimno velikog broja pacijenata otpuštenih iz bolnice sa i bez dijagnoze nefrotskog sindroma pokazala da pacijenti s nefrotskim sindromom imaju 72% veći rizik za razvoj DVT-a i 39% veći rizik za razvoj PE. U dobnoj skupini od 18 do 39 godina pacijenti s nefrotskim sindromom su imali čak 6.81 puta veću incidenciju VTE. Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology studija (27) je prva prospektivna studija u kojoj je procjenjivan rizik razvoja venske tromboembolije u populaciji pacijenata sa KBB-om koji nisu na dijalizi i nisu transplantirani. Više od 19 000 odraslih pacijenata praćeno je prosječno 12 godina. Na početku studije svima je izračunat eGFR i ako je bio veći od 90 ml/min/1.73 m², bubrežna je funkcija ocijenjena kao uredna, kao blago snižena ako je eGFR između 60 i 89 ml/min/1.73 m² i stadij 3 i 4 KBB-a kod eGFR između 15 i 59 ml/min/1.73 m². Studija je pokazala da su pacijenti koji su tijekom praćenja razvili VTE bili u prosjeku stariji, s većim indeksom tjelesne mase (ITM), povišenom razinom faktora VIIIc i s većom prevalencijom dijabetesa i hipertenzije od ostalih ispitanika. Incidencija VTE rasla je sa smanjenjem bubrežne funkcije, od 1.5 na 1000 osoba-godina u skupini s urednom bubrežnom funkcijom i 1.9 kod blago smanjene bubrežne funkcije do čak 4.5 na 1000 osoba-godina u skupini ispitanika s 3. i 4. stadijem KBB. Kako bi dokazali hipotezu da je KBB nezavisan čimbenik rizika za VTE proveli su standardizaciju kojom su uklonili zajedničke faktore rizika za KBB i VTE (DM, hipertenziju, ITM i razinu faktora VIIIc) i relativni rizik je i nakon toga bio statistički značajan (za blago smanjenu bubrežnu funkciju RR je bio 1.29, a u stadijima 3 i 4 1.71). Relativni rizik je polako počeo rasti već kod smanjenja eGFR

ispod 75 ml/min/1.73 m². Ova je studija pokazala da je KBB nezavisan i umjereno jak faktor rizika za VTE i povećava rizik otprilike u istoj mjeri kao imobilizacija i pretilost.

Logično, postavlja se pitanje zašto je incidencija VTE-a povišena u pacijenata sa KBB-om. Do nedavno, KBB nije evaluiran kao nezavisni faktor za razvoj VTE nego se vjerovalo kako do češćeg stvaranja tromboza dolazi zbog preklapanja određenih faktora rizika za razvoj VTE i KBB (pretilost, pušenje, hiperlipidemija). Točan mehanizam kojim se povećava rizik za razvoj VTE u pacijenata sa KBB-om još nije poznat, ali vjeruje se da u tih pacijenata postoji podležeći poremećaj hemostaze.

5.2. Fiziološki proces hemostaze

Fiziološki, nakon ozljede endotela krvne žile dolazi do niza promjena koje dovode do hemostaze. Prvi je korak u procesu hemostaze vezanje trombocita na subendotel na oštećenom dijelu stijenke krvne žile. Von Willebrandov faktor (vWF) na subendotelu se veže na glikoprotein Ib na membranama trombocita. Osim o broju cirkulirajućih trombocita, ovaj korak uvelike ovisi i o količini cirkulirajućih eritrocita o kojima ovisi doprema trombocita do mjesta ozljede. Dolazi do aktivacije trombocita i njihovog međusobnog povezivanja čime se formira primarni ugrušak. Drugi dio fiziološkog procesa hemostaze počinje aktivacijom koagulacijske kaskade, vezanjem faktora VII na tkivni faktor izražen na mjestu ozljede. U kaskadi se nakon toga aktiviraju faktori X i IX i u konačnici iz protrombina nastaje trombin. Trombin je ključan za pretvorbu fibrinogena u fibrin. U inicijalnoj se fazi stvara relativno mala količina trombina i taj je primarni ugrušak podložan fibrinolizi. Kako bi se to spriječilo, već nastali trombin pozitivnom povratnom spregom dovodi do daljnje produkcije trombina tako što aktivira trombocite, faktore V, VIII i XI. U cilju održavanja homeostaze, istovremeno s ovim prokoagulantnim aktivnostima aktivira se i antikoagulantni sustav koji će u konačnici zaustaviti daljnji razvoj ugruška. Endogeni antikoagulansi su antitrombin, proteini C i S i inhibitor tkivnog faktora. U stanjima poremećene ravnoteže između ova dva suprotna procesa nastaje tromboza ili oštećenje krvne žile. Nakon postignute hemostaze, u

normalnim se uvjetima aktivira proces fibrinolize kojim se uklanja nastali ugrušak što se postiže nakon konverzije plazminogena u plazmin (28).

5.3. Poremećaj hemostaze kod pacijenata sa KBB

Zbog poremećaja funkcije trombocita i enzimatske koagulacijske kaskade, pacijenti sa KBB-om mogu razviti i hemoragijsku dijatezu i povećanu sklonost stvaranju tromboza što je važno uzeti u obzir kod razmatranja uvođenja dugotrajnog antikoagulantnog liječenja (15).

5.3.1. Hemoragijska dijateza

Poremećena funkcija trombocita je glavni čimbenik koji dovodi do hemoragijske dijateze. Zbog smanjenjene ekspresije receptora za glikoprotein (GP) Ib narušena je normalna interakcija između trombocita i žilne stijenke na mjestu oštećenja. Drugo, zbog uremičnog toksina otežano je vezanje fibrinogena na GPIIb/IIIa, a smanjena je i ekspresija receptora za taj glikoprotein što otežava agregaciju trombocita. Osim toga, u trombocitima ima prosječno manje adenosin difosfata i beta-trombomodulina u usporedbi s normalom i smanjeno je stvaranje tromboksana A₂. Uz to, promijenjeno je otpuštanje serotonina i adenosin difosfata iz trombocita, a neki toksini u uremiji mogu stimulirati otpuštanje dušikova oksida. Anemija također ima ulogu u brzini dopreme trombocita do mjesta ozljede, a korekcijom anemije se često djelomično oporavi funkcija trombocita (29). U ovih pacijenata smanjen je transport trombocita na mjesto vaskularne ozljede kao posljedica anemije. Osim toga, postoji unutarnji defekt trombocita, otežano je vezanje vWF-a i glikoproteina IIb/IIIa na trombocitima i povišena je proizvodnja dušikovog monoksida i prostaciklina u stijenci žile. Iako je kod pacijenata s KBB-om najčešće uredan broj trombocita, kao i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i protrombinsko vrijeme (PV), zbog navedenih se poremećaja javljaju češća mukokutana krvarenja (epistaksa, potkožni hematomi), ali i znatno ozbiljnija i potencijalno fatalna gastrointestinalna i intrakranijalna krvarenja.

5.3.2. Povećana sklonost stvaranju tromboze

S druge strane, kod pacijenata sa KBB-om već je u ranijim stadijima bolesti povećana prokoagulantna aktivnost. Postoji nekoliko teorija o mehanizmima koji se isprepliću i predisponiraju pacijente razvoju tromboza, posebice dubokih

venskih tromboza. Prvi je povećana aktivacija prokoagulantnih faktora. Malo se zna o povezanosti bubrežne insuficijencije i upalnih i prokoagulantnih markera koji su potencijalni medijatori kardiovaskularnog rizika kod bolesti bubrega. Nekoliko je epidemioloških studija uspoređivalo razine različitih prokoagulantnih markera u pacijenata sa i bez KBB-a. Studija (30) pokazala je da kod pacijenata sa KBB-om razine 6 prokoagulantnih i upalnih parametara (C-reaktivnog proteina, interleukina-6, topivog receptora tumorskog faktora nekroze- α , intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), fibrinogena i faktora VIII) koreliraju sa povišenim razinama serumskog kreatinina i cistatina C kod pacijenata sa KBB-om (eGFR ispod 60ml/min/1.73 m²), ali kod eGFR iznad 60 ml/min/1.73 m² koreliraju samo sa razinom cistatina C. U populaciji starijoj od 65 godina (31) vrijednosti C- reaktivnog proteina (CRP), interleukina-6 (IL-6), fibrinogena, faktora VIIc, faktora VIIIc i D-dimera bile su statistički značajno povišene u skupini pacijenata sa povišenom serumskom razinom kreatinina. Osim navedenih prokoagulantnih i proupalnih faktora u ovoj je studiji otkrivena i povišena vrijednost plazmin-antiplazmin (PAP) kompleksa u ispitanika sa povišenim vrijednostima kreatinina. PAP kompleks nastaje vezanjem alfa-2 antiplazmina na plazmin čime se inaktivira plazmin, odnosno dolazi do smanjene aktivnosti fibrinolize. Generalizirano oštećenje funkcije endotela je još jedan od mogućih mehanizama koji pacijente sa KBB-om predisponiraju nastanku tromboza. U studiji PREVEND (32) dokazano je da je mikroalbuminurija (MA) (albuminurija između 30 i 300 mg u 24-satnom urinu) nezavisan faktor rizika za razvoj VTE i da taj rizik raste sa porastom albuminurije. Prepoznata je kao nezavisan pokazatelj rizika od kardiovaskularnih događaja (33) kao i indikator progresije KBB-a (34). I dok se u pacijenata sa makroalbuminurijom (>300 mg u 24-satnom urinu) povećan rizik za razvoj VTE pripisuje gubitku antikoagulantnih čimbenika, to nije vjerojatan mehanizam kod mikroalbuminurije. MA je osjetljiv marker generaliziranog poremećaja funkcije endotela što je još jedan od mehanizama kojima su pacijenti sa KBB-om predisponirani razvoju VTE.

Zbog svega navedenog, omjer rizika i dobiti od dugotrajne odnosno profilaktičke antikoagulantne terapije kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti je često promijenjen. Kod svakog je pacijenta potrebno procijeniti ima li indikaciju za uvođenje antikoagulantne terapije, odabrati lijek i dozu koji su primjereni za njegov

stadij bubrežne bolesti, a istovremeno dovoljno djelotvorni. Procjenjuje se da je čak jedna trećina nuspojava antikoagulantnog liječenja uzrokovana neadekvatnim doziranjem lijeka (15).

6. Direktni oralni antikoagulantni lijekovi u terapiji VTE

6.1. Što su to DOAK-i?

DOAK-i su novi direktni oralni antikoagulatni lijekovi koji su posljednjih nekoliko godina dostupni na tržištu i predstavljaju vrlo privlačnu alternativu antagonistima vitamina K u liječenju i profilaksi venske tromboze. Za razliku od varfarina koji antikoagulantni učinak postiže indirektno, inhibicijom faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K (II, VII, IX, X), ovi lijekovi ciljano blokiraju pojedini čimbenik u koagulacijskoj kaskadi. U ovu skupinu spadaju izravni inhibitori čimbenika Xa (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) i izravni inhibitor čimbenika IIa (trombina) dabigatran. U Hrvatskoj edoksaban još nije registriran. Velike su studije pokazale da su u prevenciji tromboembolije u pacijenata s fibrilacijom atrijske i u liječenju i profilaksi VTE jednako učinkoviti ili učinkovitiji od varfarina uz bolji sigurnosni profil, odnosno manje komplikacija, pogotovo intrakranijalnih krvarenja (35). U trenutno važećim smjernicama, DOAK-i su lijekovi izbora u liječenju akutne VTE kao i dugotrajnom liječenju (>3 mjeseca) u svrhu prevencije rekurentne VTE (10).

6.2. Prednosti i nedostaci DOAK-a

Osim boljeg sigurnosnog profila, ovi su lijekovi jednostavniji za primjenu i praćenje od varfarina, što je važno za suradljivost pacijenata. Primjenjuju se u fiksnim dozama i u pravilu ne zahtijevaju rutinsko laboratorijsko praćenje antikoagulantnog učinka. Vrlo brzo, već unutar 1 do 4 sata od početka primjene postižu antikoagulantni učinak, pa kod liječenja DVT-a rivaroksabanom i apiksabanom nije potrebna inicijalna terapija NMH-om. Imaju kratko vrijeme poluživota što olakšava prekid antikoagulantnog učinka prije invazivnog postupka, operacije ili u slučaju nastupa krvarenja. Manje je interakcija s lijekovima u usporedbi sa varfarinom, a nema interakcija s hranom.

Osim prednosti, postoji i nekoliko nedostataka ovih lijekova. Kao što je slučaj sa svim novijim lijekovima, naše je znanje o ovim lijekovima zbog malog broja studija

relativno oskudno. Iz istog je razloga mali broj indikacija za koje su ovi lijekovi registrirani. Još ne postoji pouzdan i široko dostupan način mjerenja koncentracije niti antikoagulantne aktivnosti ovih lijekova pa nije moguće pratiti suradljivost pacijenata ili u akutnim stanjima utvrditi trenutačni status antikoagulantne aktivnosti. Antidot koji bi se primjenjivao u hitnim stanjima kao što je akutno krvarenje tokom liječenja postoji samo za dabigatran. Zbog kratkog vremena poluživota izimno je važno redovito uzimanje lijeka. Budući da su iz kliničkih studija uglavnom isključivane ili u premaloj mjeri zastupljene specifične podgrupe pacijenata koje predstavljaju ekstreme (ITM, teško oštećena bubrežna funkcija, vrlo stari pacijenti) nema dovoljno podataka o farmakodinamici i farmakokinetici u takvih pacijenata (36,37). U Hrvatskoj se ovi lijekovi nadoplaćuju što za neke pacijente može presuditi pri odabiru lijeka.

6.3. Indikacije za primjenu

Dabigatran, apiksaban i rivaroksaban registrirani su za primjenu u tri indikacije. Prva je indikacija primarna prevencija VTE u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena. Druga je indikacija prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih osoba sa nevalvularnom FA. Treća je indikacija (o kojoj će uglavnom u nastavku biti riječ) liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije i prevencija recidiva. Rivaroksaban je još registriran i za prevenciju aterotrombotskih događaja nakon akutnog koronarnog sindroma kada se koristi u kombinaciji sa aspirinom i klopogrelom ili tiklopidinom (38–41).

6.4. Interakcije s lijekovima

Svi su DOAK-i supstrati za P-gp (permeability glicoprotein) koji se nalazi u stijenci tankog crijeva, ali i u krvno-moždanoj membrani, u jetri i u bubrežima. P-gp svojim djelovanjem određuje u koliko će se mjeri lijek apsorbirati u cirkulaciju i u kojoj će mjeri ući u određeno tkivo. U stijenci crijeva taj glikoprotein molekule lijeka koje su difundirale iz lumena crijeva u enterocit pumpa nazad u lumen crijeva i time smanjuje apsorpciju lijeka. Određeni lijekovi mogu inhibirati ili inducirati funkciju P-gp-a. Ukoliko je inhibirana njegova funkcija manji se dio lijeka

vraća nazad u lumen crijeva, odnosno povećava se njegova koncentracija u krvi. U suprotnom, ako mu je inducirana funkcija, veći dio lijeka se vraća nazad u lumen crijeva i smanjena je apsorpcija lijeka. Osim o P-gp-u, sistemna raspoloživost DOAK-a u različitoj mjeri ovisi o metaboliziranju u jetri i eliminaciji bubrezima. Jetreni enzim CYP3A4 metabolizira oko 33% rivaroksabana i oko 25% apiksabana. Dabigatran nije supstrat tog enzima, a samo se manji dio edoksabana metabolizira tim putem. Svaki DOAK se u većoj ili manjoj mjeri eliminira bubrezima. Bubrežna funkcija ima najveći utjecaj na eliminaciju dabigatrana jer je zaslužna za više od 80% eliminacije. 33% rivaroksabana, 25% apiksabana i 50% edoksabana se eliminira bubrezima. Zbog toga pacijenti koji uzimaju DOAK-e, a imaju oštećenu bubrežnu funkciju ili su stariji od 75 godina imaju veći rizik od krvarenja. Preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene dabigatrana ili edoksabana sa induktorima (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, rifampicin) i inhibitorima (klaritromicin, sok od grejpa, ketokonazol) P-gp-a i izbjegavanje korištenja rivaroksabana i apiksabana u kombinaciji sa jakim inhibitorima ili lijekovima koji induciraju i P-gp i CYP3A4.

Studije su pokazale da istovremeno korištenje DOAK-a i antirombotskih lijekova dovodi do značajnog povišenja rizika od klinički značajnih krvarenja i velikih krvarenja. Potreban je oprez i kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova tokom liječenja DOAK-ima. Pacijenti koji su uz rivaroksaban uzimali i NSAID imali su 2.5 puta veći rizik od velikog i dvostruko veći rizik od klinički značajnog krvarenja (42,43).

6.5. DOAK-i u liječenju venske tromboembolije

U nastavku je kratak pregled DOAK-a i uobičajeno doziranje u liječenju venske tromboembolije (Tablica 2) (1,42,44).

6.5.1. Dabigatran

Dabigatran eteksilat je predlijeak koji se ubrzo nakon apsorpcije pretvara u aktivni oblik dabigatran. Radi se o reverzibilnom direktnom inhibitoru trombina. Budući da je trombin serinska proteaza neophodna za konverziju fibrinogena u fibrin, inhibicijom trombina sprječava se razvoj tromba. Poluvijek eliminacije u

osoba s očuvanom bubrežnom funkcijom je između 12 i 14 sati. Eliminacija se najvećim dijelom (85%) odvija bubrežima, a 80% unesene doze se u nepromijenjenom obliku izluči urinom. Supstrat je prijenosnika P-glikoproteina, ne metabolizira se preko citokroma P450. Kontraindiciran je kod pacijenata sa umjetnim srčanim zaliscima. Na tržištu se nalazi kao lijek Pradaxa, a dostupne su kapsule od 75, 110 i 150mg.

Za liječenje i sprječavanje ponavljanja DVT-a i PE preporuča se primjena 150 mg dva puta dnevno, nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom tijekom najmanje 5 dana. Svim se pacijentima prije uvođenja dabigatrana u terapiju treba procijeniti bubrežna funkcija i klirens kreatinina (CrCl) prema Cockcroft-Gaultovoj formuli i liječenje se ne započinje kod pacijenata sa CrCl manjim od 30 ml/min. Tijekom liječenja bubrežnu je funkciju potrebno ponovno procijeniti u stanjima u kojima može doći do pada ili pogoršanja bubrežne funkcije (hipovolemija, dehidracija, istodobna primjena s nekim lijekovima), a kod starijih od 75 godina i kod pacijenata kod kojih je CrCl manji od 50 ml/min jednom godišnje. Kontraindiciran je kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom bubrega (CrCl <30 ml/min), kod onih koji aktivno krvare ili u stanjima kada pacijent ima značajan rizik za veliko krvarenje. Budući da u većoj mjeri od primjerice rivaroksabana i apiksabana uzrokuje dispepsiju, kod pacijenata sa dispepsijom i sličnim tegobama ga je poželjno zamijeniti jednim od njih. Ne smije se koristiti zajedno sa sistemskom primjenom ketokonazola, itrakonazola, ciklosporina ni dronedarona. Kod sumnje na predoziranje, kod bolesnika koji se liječe dabigatranom i dolaze u hitnu službu ili prije kirurškog zahvata preporučuje se procijeniti antikoagulacijski status. Za kvantitativno mjerenje koncentracije dabigatrana u plazmi razvijeno je više kalibriranih testova na bazi razrijeđenog trombinskog vremena (dTV). Vrijednost dTV-a u plazmi iznad 67 ng/mL može ukazivati na povećani rizik od krvarenja. Od šire dostupnih parametara aPTV može približno pokazati intenzitet antikoagulacije, a na povećan rizik od krvarenja upućuje vrijednost aPTV-a 1.3 ili više puta iznad gornje granične vrijednosti. U slučaju nastupa komplikacija u vidu krvarenja, liječenje se mora prekinuti te treba ispitati izvor krvarenja. U situacijama u kojima je neophodno brzo poništenje učinka dabigatrana dostupan je specifični antidot idarucizumab (Praxbind) (45). Može se razmotriti i primjena koncentrata

koagulacijskih faktora (aktiviranih i neaktiviranih) ili rekombinantnog aktiviranog faktora VIIa. Budući da je idarucizumab skup i često nedostupan, alternativa mu je dijaliziranje takvih pacijenata kojim će se dabigatran ukloniti iz krvotoka jer se ne veže u značajnijoj mjeri na plazmatske proteine.

6.5.2. Rivaroksaban

Rivaroksaban je selektivni, reverzibilni i izravni inhibitor faktora Xa. Inhibicijom faktora Xa prekidaju se unutarnji i vanjski put koagulacijske kaskade, inhibira se stvaranje trombina i razvoj tromba. Poluvrijeme eliminacije je između 5 i 9 sati kod mlađih, odnosno između 11 i 13 sati kod starijih osoba. U plazmi je u velikoj mjeri vezan za serumski albumin. Jedna trećina doze se nepromijenjena eliminira bubrezima dok se ostatak razgrađuje, od toga se polovina izluči bubrezima, a druga polovina stolicom. Metabolizira se najvećim dijelom putem citokroma CYP3A4. Supstrat je za P-glikoprotein 1. Tjelesna masa, dob i spol ne utječu u većoj mjeri na farmakodinamiku. Zaštićeno ime rivaroksabana je Xarelto, a dostupan je u tabletama od 2.5, 10, 15 i 20 mg. U liječenju DVT-a i PE koristi se prva tri tjedna u dozi od 15 mg dva puta dnevno, a nakon toga 20 mg jednom dnevno. Primjena rivaroksabana skraćuje trajanje hospitalizacije jer prije uvođenja u terapiju nije potrebno provesti inicijalno liječenje heparinom (40,46).

6.5.3. Apiksaban

Apiksaban je selektivni i reverzibilni inhibitor faktora Xa. U velikoj se mjeri veže za proteine u plazmi, a poluvijek eliminacije mu je oko 12 sati. Metabolizira se najvećim dijelom u jetri putem citokroma P450 3A4/5. Supstrat je transportnog glikoproteina P. Oko jedne trećine unesenog lijeka eliminira se bubrezima, a ostatak stolicom. Na tržištu je dostupan pod zaštićenim imenom Eliquis u obliku tableta od 2.5 i 5 mg. U terapiji DVT-a i PE preporučena je doza tijekom prvog tjedna terapije dva puta dnevno po 10 mg, a nakon toga 5 mg dva puta dnevno kroz minimalno tri mjeseca. Nakon završenih 6 mjeseci liječenja, kada je indicirano daljnje liječenje, preporučena je doza od 2.5 mg dva puta dnevno. Kao i kod rivaroksabana, nije potrebna primjena heparina prije uvođenja u terapiju (39,47).

6.5.4. Edoksaban

Edoksaban je visoko selektivni, izravni i reverzibilni inhibitor faktora Xa. Iako je registriran na tržištu Europske unije, još nije dostupan u Hrvatskoj. Metabolizira se manjim dijelom u jetri putem CYP3A4/5. Supstrat je P-gp-a. Trećine se eliminira bubrezima, a ostatak stolicom. Poluvrijeme eliminacije je između 10 i 14 sati. Preporučena doza je 60 mg jednom dnevno. U liječenje akutnog DVT-a ili PE u terapiju se uvodi nakon minimalno 5 dana inicijalno provedene antikoagulantne terapije parenteralnim antikoagulansom (38).

Tablica 2. Uobičajeno doziranje u liječenju i sprječavanju ponavljanja VTE*

Lijek	Preporučeno doziranje
Dabigatran	2x150 mg/dan nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom tijekom najmanje 5 dana
Rivaroksaban	2x15 mg/dan prva 3 tjedna, nakon toga 1x20 mg/dan
Apiksaban	2x10 mg/dan prvih 7 dana, nakon toga 2x5 mg/dan Nakon 6 mjeseci liječenja, ako je indiciran nastavak terapije, preporuča se 2x2,5 mg/dan

***Tablica 2 prilagođena prema (39-41)**

6.6. Primjena kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti

Kao što je u prethodnim poglavljima u nekoliko navrata napomenuto, u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti znatno je veća incidencija duboke venske tromboze i plućne embolije. Kao i kod svih drugih pacijenata, potrebno je što prije započeti antikoagulantno liječenje. Istovremeno su pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti, pogotovo oni u uznapredovalijim stadijima, pod povećanim rizikom od komplikacija takve terapije, odnosno krvarenja. Kod ovih je pacijenata nešto drugačiji odnos koristi i rizika od dugotrajnog liječenja odnosno korištenja antikoagulantnih lijekova za sprječavanje ponovne pojave DVT-a ili PE. Jako je

važna individualna procjena rizika od krvarenja i tromboze kod svakog pacijenta uzimajući u obzir i bubrežnu funkciju i druge komorbiditete.

Iako visokorizični, pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti znatno češće od ostalih pacijenata neće primiti adekvatnu terapiju u dovoljno visokoj dozi. Zbog nedovoljno iskustva i znanja o DOAK-ima, kliničari često neopravdano propisuju doze niže od preporučenih. Meta analiza rezultata 10 studija u koje su uključeni ispitanici s kroničnom bubrežnom bolesti pokazala je da su DOAK-i u preporučenim dozama barem jednako učinkoviti kao konvencionalna terapija, uz značajno manje krvarenja (48).

Smanjeno izlučivanje lijeka bubrežima može dovesti do poremećaja farmakokinetike, tj. do nakupljanja lijeka u organizmu, a može dovesti i do promjena u farmakodinamici lijeka. Svim se pacijentima prije uvođenja DOAK-a u terapiju treba procijeniti bubrežna funkcija i kvantificirati pomoću jedne od formula. Iako se u smjernicama i danas koristi klirens kreatinina izračunat prema Cockcroft Gaultovoj formuli jer je ona predstavljala zlatni standard u prošlosti kada su provedene određene studije, danas se preporuča upotreba CKD-EPI ili MDRD formule koje eGFR izračunavaju na temelju serumske razine kreatinina, dobi, spola i rase pacijenta. Preporučljivo je kao i kod svih drugih pacijenata sa KBB-om pokušati zaustaviti ili usporiti progresiju te bolesti, kontrolirati čimbenike rizika (hipertenzija, DM) i izbjegavati potencijalno nefrotoksične lijekove (NSAID). Za razliku od varfarina, DOAK-i ne dovode do snižavanja eGFR (49). Izbor lijeka i doze treba se temeljiti na individualnoj procjeni rizika od tromboze i krvarenja kao komplikacije.

Bubrežna funkcija ima najveći utjecaj na eliminaciju dabigatrana jer je zaslužna za 80% njegove eliminacije. 33% rivaroksabana, 25% apiksabana i 50% edoksabana se eliminira bubrežima. Zbog toga su pacijenti sa smanjenom bubrežnom funkcijom, kao i oni stariji od 75 godina koji uzimaju DOAK-e pod većim rizikom od krvarenja (10,15,50,51).

Modifikacije doza DOAK-a u liječenju venske tromboembolije prema Europskoj agenciji za lijekove i hrvatskim smjernicama:

6.6.1.Dabigatran

Kontraindiciran je kod CrCl ispod 30 ml/min. Na temelju farmakokinetičkih i farmakodinamičkih analiza predložena je doza od 220 mg (dva puta dnevno po jedna kapsula od 110 mg) kod pacijenata koji imaju CrCl između 30 i 50 ml/min od, no ona nije ispitana u kliničkoj studiji.

6.6.2.Rivaroksaban

Kontraindiciran ako je CrCl ispod 15 ml/min. Potreban je oprez kada se primjenjuje u pacijenata sa teže oštećenom bubrežnom funkcijom (CrCl između 15 i 29 ml/min) jer su analize pokazale da je koncentracija lijeka prosječno 1.6 puta viša od normale. Kod blažeg i umjerenog oštećenja bubrežne funkcije nije potrebno modificirati dozu.

6.6.3.Apiksaban

Kontraindiciran kod CrCl ispod 15 ml/min. Za indicaciju liječenja VTE-a nije potrebna modifikacija doze kod oštećene bubrežne funkcije.

6.6.4.Edoksaban

Kontraindiciran kod CrCl ispod 15 ml/min. Nije potrebna redukcija doze u drugim stadijima kronične bubrežne bolesti.

7. Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc. Prkačin na stručnom vodstvu i brojnim savjetima kojima mi je znatno olakšala pisanje ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojim roditeljima na podršci i vjeri u mene.

8. Literatura

1. Banfić Lj. Smjernice za dijagnozu , liječenje i sprječavanje venske tromboze Guidelines on diagnosis , treatment and prevention of venous thrombosis. *Cardiol Croat.* 2016;11(9):351–374.
2. Naess I a, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5:692–9.
3. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: Incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2105–12.
4. Zakai, N.A., Wright, J. & Cushman MJ. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *Thromb Haemost* 2004;(March):2156–61.
5. Pulanić D, Gverić-Krečak V, Nemet-Lojan Z, Holik H, Cocha B, Babok-Flegarić R, et al. Venous thromboembolism in Croatia – Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases (CROHEM) study. *Croat Med J.* 2015;56(6):550–7.
6. Zupančić Šalek S. Antitrombocitno i antikoagulantno liječenje – čimbenici rizika i mehanizam nastanka venske tromboze. *Medix* 2016;22(121/122):86–92.
7. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(SUPPL. 23).
8. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med.* 2011;2:59–69.
9. Wellss PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Graaay L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795–8.
10. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel

report. *Chest*. 2016;149(2):315–52.

11. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.).
12. Agnelli G, Becattini C. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;471–7.
13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3
14. Anothaisintawee T, Rattanasiri S, Ingsathit A, Attia J, Thakkestian A. Prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2009;71(3):244–54.
15. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012;125(21):2649–61.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12.
17. Froissart M. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(3):763–73.
18. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):29–34.
19. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*.

2003;108(17):2154–69.

20. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004; 351 (13):1296–305.
21. Culeton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999;56(6):2214–9.
22. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1364–72.
23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–2572.
24. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(suppl 3):S1–S77.
25. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):1011–7.
26. Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Am J Med*. 2008;121(3):226–30.
27. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:135–40.
28. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med*.

2009;15(5):408–12.

29. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of Hemostasis Associated with Chronic Kidney Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(1):34–40.
30. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: A cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol.* 2008;9:9.
31. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003;107(1):87–92.
32. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJ, Matthews AG, Navis G, Hillege HL, van der Meer J. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA.* 2009;301(17):1790-1797
33. Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA, Diercks GFH, Grobbee DE, Crijns HJGM, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001;249(6):519–26.
34. Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(5):364–8.
35. Robertson L, Kesteven P. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):2–4.
36. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2013;2013(1):464–70.
37. Makaryus JN, Lau JF, Zena, Wiener MA, Makaryus JN, Halperin JL, et al. Oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.* advance online publication 21 May 2013.
38. Sažetak opisa lijeka Roteas, www.ema.europa.eu; Pristup 15.svibnja 2017.
39. Sažetak opisa lijeka Eliquis, www.ema.europa.eu; Pristup 15.svibnja 2017.

-
40. Sažetak opisa lijeka Xarelto, www.ema.europa.eu; Pristup 15.svibnja 2017.
 41. Sažetak opisa lijeka Pradaxa, www.ema.europa.eu; Pristup 15.svibnja 2017.
 42. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):206–32.
 43. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 SUPPL):S24–33.
 44. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants: New drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(12):1333–51.
 45. Pollack C V, Reilly P a, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein R a, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;1–10.
 46. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510.
 47. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708.
 48. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairouz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: A meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol*. 2014;30(8):888–97.
 49. Prkačin I. Oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. 2016; *Signa Vitae* 2016; 11(Suppl 2):41–3.
 50. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients-the practical aspects. *Clin Kidney J*. 2014;7(5):442–9.
 51. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: A practical guide. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2014;14(2):165–75.

9. Životopis

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Matea Kovačić

Datum rođenja: 09.03.1993.

Mjesto rođenja: Zagreb

OBRAZOVANJE

2011.-2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2007.-2011. Srednja škola bana Josipa Jelačića, opća gimnazija

AKTIVNOSTI

2012./13. i 2013./14. Demonstrator na Zavodu za anatomiju

2015./16. Demonstrator iz propedeutike na Katedri za internu medicinu

2016./17. Demonstrator na Katedri za pedijatriju

2015. ljetna praksa u Sveučilišnoj bolnici Hamburg-Eppendorf

RADOVI

Prkačin I, Blašković D, Kovačević I, Kovačić M, Vrdoljak P, Zorko H, Čižmešija T. Denervacija bubrežnih arterija i rezistentna hipertenzija. *Cardiol Croat.* 2017; 12(3):63.

Prkačin I, Đermanović Dobrota V, Kovačević I, Kovačić M, Vrdoljak P, Zorko H, Kos E. Liječenje hiperuricemije u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom dodatno pridonosi kontroli arterijskog tlaka. *Cardiol Croat.* 2017; 12(3):62.

Prkačin I, Neseck Adam V, Cavrić G, Svaguša T, Kovačić M, Kovačević I. Direct oral anticoagulation therapy and drug interactions in patients with atrial fibrillation. *Signa Vitae* 2017; 13(suppl 1):68-70.

Prkačin I, Bulum T, Đermanović Dobrota V, Kovačević I, Žaja R, Kovačić M. Hypertensive emergencies-the lost opportunity of preventing hypertension. – abstract prihvaćen za 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Paris, 2016.